Aus dem Hygienischen Institut der Universität Bonn.
Direktor: Prof. Dr. Selter.

Zur Frage der Spezifität des Besredka'schen Antivirus.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung
der
zahnärztlichen
Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich Wilhelms-Universität Bonn

Vorgelegt von
HANS CARSTENS
Zahnarzt
aus Düsseldorf.

Bonn 1930
Buchdruckerei PAUL KUBENS, Dorotheenstraße 20.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizin. Fakultät der Universität Bonn.

Referent: Privatdozent Dr. Blumenberg.
Korreferent: Prof. Dr. Selter.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
gewidmet

INHALTSÜBERSICHT.

A. Einleitung: Die Entdeckung des sogenannten Antivirus durch Besredka.

B. Hauptteil: I. Die therapeutische Anwendung des Antivirus.

II. Die experimentellen Grundlagen der Antivirus-Behandlung.

a. Klinische Ergebnisse und Tierversuche.

b. Reagenzglasversuche und bakteriologische Prüfungen.

c. Eigene Untersuchungen.

1. Technische Durchführung.

2. Ergebnisse.

C. Zusammenfassung.

DIE ENTDECKUNG DES SOGENANNTEN ANTIVIRUS DURCH BESREDKA.

Das Problem, geeignete serotherapeutische Methoden gegen Staphylo- und Streptococceninfektionen zu finden, deren häufiges Auftreten eine unbedingt zuverlässige Bekämpfung erforderte, hat die Immunitätsforschung immer wieder beschäftigt. Zwar brachte die Wright'sche Vaccinationstherapie, sowie die Anwendung von Antistaphylo- und Antistreptococcenseren teilweise recht gute Erfolge, doch fehlte es nicht an Fällen, in denen jede derartige Behandlungsweise vollständig versagte. Es ist daher nicht erstaunlich, daß die Medizin eine prinzipiell neue Immunisierungsmethode begrüßte, die eine wertvolle Bereicherung ihres therapeutischen Schatzes darzustellen schien und deren Entdeckung an den Namen Besredka geknüpft ist.

Besredka war auf Grund von Versuchen, Meerschweinchen gegen Milzbrand zu immunisieren, zu dem — allerdings nicht unwidersprochen gebliebenem — Schluß gekommen, daß die Haut der Tiere als das allein für den Erreger empfängliche Organ immuni-

siert werden müsse, um das ganze Tier vor der Infektion zu schützen. Hiervon ausgehend versuchte er, auf gleichem Wege gegen Staphylo- und Streptococceninfektionen vorzugehen, zumal auch diese Bakterien vorzugsweise Hautinfektionen hervorrufen, jedenfalls aber Haut und Schleimhaut ihnen in den meisten Fällen als Eintrittspforte in den Körper dienen. Einen besonders geeigneten Stoff hierfür glaubte er in Staphylo- und Streptococcenbouillonkulturen resp. in ihren Filtraten gefunden zu haben. Die schon lange bekannte Tatsache, daß in alten Kulturen Wachstumshemmung auftritt und die bisher auf Nährbodenerschöpfung oder Bildung besonderer Giftstoffe zurückgeführt wurde, erklärte Besredka mit der Existenz eines »Antivirus«, d. h. einer Substanz die im Bakterium neben dem Virus enthalten sei — analog dem Ferment und Antiferment mancher Zellen — und die vom Bakterienleib losgelöst als Antagonist des Virus Abschwächung der Virulenz und Wachstumshemmung hervorrufe. Diesem Antivirus schrieb er, gestützt auf entsprechende Untersuchungen in vitro und in vivo verschiedene Eigenschaften zu: Spezifität, Thermostabilität, Ungiftigkeit und Affinität zu den Zellen des Gewebes, das auch der Erreger bevorzugt, so z. B. Affinität des Staphylo- und Streptococcenantivirus zur Haut. Daß die immunisierende Wirkung, die mit Staphylococcenkulturfiltraten in Form intrakutaner Injektionen, vor allem aber durch Verbände, die mit Filtrat getränkt waren, im Tierversuch zu erreichen war, nicht antigener Natur war, wie man zunächst vermutete, schloß Besredka daraus,

daß der Erfolg bereits 24 Stunden nach Vorbehandlung des Tieres auftrat und im Serum Antikörper nicht nachweisbar waren.

Entsprechend seiner Auffassung über die Immunisierung erblickte Besredka die therapeutische Aufgabe des Antivirus in einer lokalen Immunisierung des von den Bakterien unmittelbar bedrohten Gewebes, wodurch Begrenzung des Infektionsherdes erreicht und Eintritt des Erregers in die Blutbahn verhindert werden sollte. Für die Applikation der Filtrate kam daher nur der unmittelbare Ort der Infektion und das umgebende Gewebe in Betracht, sei es in Form von Verbänden, sei es in der von Injektionen oder Spülungen.

Die ersten von Besredka gesammelten klinischen Erfahrungen, die auf Beobachtungen von Ballet, Bass, Brouet, Soupault, Rieux u. a. fussen, bildeten einen glänzenden Beweis für die therapeutische Brauchbarkeit des Antivirus, besonders zur Bekämpfung der verschiedensten Staphylo- und Streptomycosen, Furunkel, Karbunkel, Pyodermien der Neugeborenen, Otitis, osteomyelitischer Abscesse, Phlegmonen etc. Selbst bei jahrelang jeder Behandlung trotzenden Prozessen wurden überraschend gute Resultate erreicht, vor allem wurde die schnelle Schmerzlinderung von den Patienten sehr angenehm empfunden.

DIE THERAPEUTISCHE ANWENDUNG DES ANTIVIRUS.

Schon sehr bald nach den Mitteilungen Besredka's folgten Berichte von Carrère über sehr günstige Heilerfolge bei Augenerkrankungen, Blepharitis, Dacryocystitis, von Levy-Solal und Lémard bei puerperaler Sepsis. Jaubert behandelte mit gutem Erfolg Akne, Furunkulose und infizierte Krebsgeschwülste; Brocq-Rousseau, Urbain und Barotte gelang es, mit intrakutaner Injektion von Antivirus Pferde gegen Streptococceninfektion zu immunisieren. Damit hatte sich die Verwendungsmöglichkeit des Antivirus auf allen Gebieten der Medizin gezeigt.

Nach diesen ermutigenden Erfahrungen wandte sich auch außerhalb Frankreichs das Interesse der neuen Behandlungsmethode zu, und zwar waren es vor allem Wiener Aerzte, welche die Filtrate in der klinischen Praxis erprobten. Moritsch und Oppolzer beobachteten nach Applikation von Antivirus bei eitrigen Infektionen (Phlegmonen, Abscesse, Furunkel, Mastitis, Panaritien, Osteomyelitis) Rückgang des entzündlichen Infiltrats, Beschleunigung der eitrigen Einschmelzung, Sekretionsverminderung und auffällige Schmerzlinderung. Eine Verschlimmerung sahen sie niemals. In gleich günstigem Sinne sprachen sich Lehndorff, Alexander, Epstein und Lotheissen aus und es fehlte auch in der Folge nicht an zahlreichen Berichten in der Literatur, die weitere Bestätigungen der schon gemachten guten Erfahrungen bringen, und

zwar auf chirurgischem, gynäkologischem, otologischem und ophtalmologischem Gebiete. Hierher gehören die Beobachtungen von Lutz, Canelli, Stiassny, Carsky, Kittinger, Wonsowsky, Elkes, Godkevitch, Hartmann, Aitoff und Fabre u. a. mehr. Bemerkenswert ist weiter ein Bericht von Luxenbourg, der bei Typhus sehr gute Erfahrungen mit intravenöser Injektion von Antivirus machte; nur in vorgeschrittenen Fällen versagte die Behandlung. Die Reaktion der so behandelten Kranken war sehr heftig; als besonders auffällig wurde die Tatsache vermerkt, daß die genesenden Patienten niemals Bazillenträger wurden.

Guten therapeutischen Effekt erzielten Karetnikova und Podwyssotzkaia bei Lupuskranken mit Tbc-Antivirus, unter dessen Einwirkung sie Zurückbildung der Knötchen beobachteten. Toenissen berichtete über Heilung zweier sehr schwerer Fälle von Colitis ulcerosa mittels rektaler Antivirus-Applikation. Gleichen überraschenden Erfolg erreichte man letzthin in der Bonner Universitätsklinik bei zwei Fällen von Colitis ulcerosa mit rektaler Gabe von Coli- und Enterococcenfiltrat, das im hiesigen hygienischen Institut von Dr. Blumenberg hergestellt wurde.

Von zahnärztlicher Seite wurde die Anwendung von Kulturfiltraten resp. Antivirus in der Mundhöhle mit Erfolg versucht. Kerpel berichtete über die günstige Wirkung polyvalenter Staphylo- und Streptococcenantivirusmischungen bei Mundschleimhaut- und Zahnfleischerkrankungen und hebt die damit hervorgerufene schnelle Schmerzstillung hervor. Gute Re-

sultate erzielte auch Schlein bei Stomatitis ulcerosa, Periodontitiden und sogar bei Pulpitiden. Redalieu erreichte mit Antiviruskompressen günstige Ergebnisse bei akuter und chronischer Gingivitis und Stomatitis, ferner bei Periostitis und Osteomyelitis der Alveolen, sowie bei septischen Komplikationen der Alveolen und des Zahnfleisches nach Extraktionen. Ebenso wandte er Antivirus mit Erfolg zur Schmerzstillung entzündlicher Prozesse an, z. B. bei dentitio difficilis des Weisheitszahnes. Auf die schnelle Beseitigung subjektiver Beschwerden wies in letzter Zeit noch Muley hin, der polyvalentes Staphylo- und Streptococcenantivirus besonders gegen hartnäckige Stomatitiden empfiehlt.

In der Veterinärmedizin fehlt es schließlich nicht an ähnlichen Ergebnissen. Ueberraschende Heilwirkung beschrieben Gerlach und Kralicek, die bei Pferden und Rindern polyvalentes Staphylo- und Streptococcenantivirus verwandten gegen alte und frische Phlegmonen, Gingivitis, Alveolarperiostitis, Mastitiden, Panaritien usw. Sogar bei Maul- und Klauenseuche beobachteten sie rasche Abheilung der Aphten im Gegensatz zu nur mit Salbe behandelten Tieren. *) Sadowsky erzielte mit intravenöser Injektion von Streptococcenantivirus bei Anasarka der Pferde in den meisten Fällen schnelle Heilung. Ebenfalls gute Erfolge mit intravenöser Antivirusinjektion

*) Schweinburg hat mit Recht darauf hingewiesen, daß dieser Umstand nicht für eine spezifische Wirkung des Antivirus spricht.

bei Pferden erreichte Gourvitch bei einer Epidemie von infektiöser Pleuropneumonie. Das angewandte Antivirus gewann er von Strepto- und Diplococcen die aus dem Pleuraexsudat der erkrankten Tiere gezüchtet waren.

Von diesen günstigen Berichten weichen die Erfahrungen nur verhältnismässig weniger Autoren ab, bei denen die Antivirustherapie entweder völlig versagte oder doch nur sehr unregelmässige Erfolge zeitigte, so daß den Besredka'schen Theorien gegenüber ein kritischerer Standpunkt eingenommen wird. Bei Behandlung chirurgischer Infektionen (Furunkel, Karbunkel, Tonsillarabscesse etc.) sah Metzler in 30% der Fälle wirkliche Heilung, in 37% günstige Einwirkung auf akut entzündliche Vorgänge, in 33% war jedoch kein Erfolg zu erzielen. Pick konstatierte nach Anwendung von Antivirus keine anderen Resultate als sie auch mit der üblichen chirurgischen Behandlung erreicht wurden. Die Wirkung der Filtrate kommt nach seiner Ansicht derjenigen feuchter Umschläge gleich. Ebenfalls äußerte sich Heindl in ungünstigem Sinne über Filtratapplikation. Gasteiger versuchte vergeblich mit Instillationen und Injektionen von Antivirus in den Konjunktivalsack Immunisierung der Hornhaut zu erreichen. Er lehnte daher eine spezifische Wirkung des Antivirus ab und erklärte die von anderer Seite erzielten therapeutischen Erfolge als Folge aspezifischer Reizwirkung. Auch Michniewicz und Roguski gelang es nicht, Augenaffektionen (Blepharitiden, Dacryocystitiden) durch homologes Antivirus zu beeinflussen. Bei Behandlung von Hauttuber-

kulose mit Tbc-Antivirus erlebte Artz ernste Komplikationen, die er auf Tuberkulinwirkung infolge ungenauer Dosierungsmöglichkeit zurückführte und deshalb nur in besonders geeigneten Fällen angewandt wissen will. Dieser kurze Ueberblick genügt, um zu zeigen, welche mannigfaltige therapeutische Anwendung die Antivirus-Behandlung in der Praxis gefunden hat.

DIE EXPERIMENTELLEN GRUNDLAGEN DER ANTIVIRUSBEHANDLUNG.

Klinische Ergebnisse und Tierversuche.

Angesichts der allen skeptischen Erwartungen zum Trotz erzielten Erfolge war es nunmehr von größtem Interesse, auch die theoretischen Deduktionen Besredka's experimenteller Nachprüfung zu unterziehen. Bildeten die praktischen Ergebnisse größtenteils eine Stütze für Besredka's Antivirus-Hypothese, so brachten die im Laboratorium gewonnenen Erfahrungen in ihrer überwiegenden Mehrzahl gänzlich andere Resultate.

Wie anfangs bereits erwähnt, kommt dem Antivirus nach Auffassung Besredka's als wesentlichstes Kriterium eine ausgesprochene Spezifität zu, die in einer spezifisch wachstumshemmenden und spezifisch immunisierenden Kraft zum Ausdruck gelangen soll. Für die Nachuntersucher bildete diese Eigenschaft

stets den Ausgangspunkt und das ausschlaggebende Moment der Untersuchung: mit der Feststellung einer spezifischen Wachstumshemmung oder einer spezifischen Immunität war jedenfalls die Möglichkeit für die Existenz eines Antivirus erbracht; erwiesen sich dagegen umgekehrt die hemmende und immunisierende Wirkung als Faktoren unspezifischer Natur, so lagen für derartige Erscheinungen genügend ausreichende Erklärungen vor, die die Annahme eines Antivirus völlig überflüssig machten (abgesehen davon, daß schon in der Annahme eines unspezifischen Antivirus dem Virus gegenüber ein Widerspruch liegen würde).

Besredka's Untersuchungen und Theorien fanden experimentelle Bestätigung zunächst in den Arbeiten französischer Forscher. So beobachtete Urbain bei Staphylococceninfektionen im Rahmen vergleichender Prüfungen die schützende Wirkung des homologen Kulturfiltrates, sah sie aber ausbleiben bei Anwendung von Streptococcenfiltrat. Die Suche nach Antikörpern, vor allem Agglutininen, verlief erfolglos. Auch Carrère konnte gegen schwere Infektionen der Hornhaut mit Staphylo-, Strepto- oder Pneumococcen durch Behandlung des Auges mit dem spezifischen Antivirus deutlich immunisierende Wirkung erzielen. Spassky erreichte bei experimenteller Infektion der Hornhaut durch die Behandlung mit spezifischen Kulturfiltraten in 75% der Fälle eine lokale Immunität; dagegen fielen nach Anwendung von steriler Bouillon, Pepton, oder Milch von 24 Versuchen 20 negativ, 3 schwach und nur einer stark positiv aus.

Die Unwirksamkeit unspezifischer Behandlung stellten auch Berczeller und Urbain fest: ein Schutz gegen intralumbale Infektion mit Staphylococcen ließ sich nur mit dem spezifischen Antivirus, nicht dagegen mit Coliantivirus oder unbeimpfter Bouillon erzielen. Als weitere Zeugen im Sinne Besredka's seien schließlich Brocq-Rousseau, Urbain und Barotte, Kosmodemjanski und Panina sowie Canelli genannt.

Nach solchen völlig im Einklang mit den Besredka'schen Lehren stehenden Ergebnissen ist es erstaunlich, in welch außerordentlichem Maße diesen die in jeder Hinsicht diamentral entgegengesetzten Erfahrungen anderer Autoren gegenüberstehen. Grundgedanke aller Untersuchungen bleibt auch hier, wie schon betont, die Frage der Spezifität, von der die Beurteilung der Filtratwirkung abhängt.

Auf verschiedenen Wegen gelangten die Nachuntersucher zu einem die Antivirustheorie ablehnenden Standpunkt. Während Pick ebenso wie Gasteiger auf Grund ihrer ungünstigen klinischen Erfahrungen eine spezifische Wirkung des Antivirus als unwahrscheinlich angesehen hatten, kam Schweinburg nach günstigen therapeutischen Erfolgen, die er mit heterologem Antivirus erzielen konnte zu dem gleichen Schluß. Es gelang Schweinburg, mit Coliantivirus Staphylococcenfurunkel und Plaut-Vincent'sche Angina in kurzer Frist zur Heilung zu bringen. Auch Herrmann und Schriro sowie Feierabend vertraten angesichts der günstigen klinischen Erfahrungen mit heterologem Antivirus entschieden die Ansicht, daß keine spezifische, sondern lediglich eine unspezifische Wirkung der Filtrate vorliegen müsse.

Zu den ersten Ergebnissen, die denen Besredka's und seiner Anhänger widersprechen, gehören die auf Grund tierexperimenteller Prüfungen gewonnenen Beobachtungen von Mallory und Marble. Diese Autoren fanden, daß Kaninchen gegen Staphylococceninfektion nicht nur durch Kulturfiltrate, sondern auch durch Applikation steriler Bouillon geschützt werden konnten. Während es Carrère gelungen war, die Hornhaut des Kaninchens durch Einträufeln spezifischen Antivirus gegen eine nach 24 Stunden erfolgende Infektion zu immunisieren, zeitigte der Versuch Millers, dies Experiment zu wiederholen, ein negatives Resultat. Dagegen sah Miller eine gewisse Schutzwirkung des Antivirus gegen Hautinfektionen, konnte aber dessen unspezifische Natur dadurch wahrscheinlich machen, daß das gleiche Ergebnis auch mit Serum, einfacher Bouillon und eingeengtem Fleischwasser zu erhalten war. Zu dem gleichen Resultat ist Lange auf Grund einer ähnlichen Versuchsanordnung gelangt. Barg stellte fest, daß sich bei Tieren nicht nur nach Vorbehandlung mit Kulturfiltraten Resistenzerhöhung erreichen ließ, sondern auch dann, wenn solche Filtrate appliziert wurden, die durch Hinzufügen von Kohlehydraten wieder in gute Nährböden umgewandelt waren. Eine deutliche Resistenzsteigerung bemerkte er übrigens oft auch bei Versuchstieren, die 1-2 Tage vor der Infektion mechanischen Reizen (Rasieren des ganzen Bauchgebietes) ohne weitere Vorbehandlung ausgesetzt waren. Louros und Gaessler erzielten im Tierversuch mit normaler Bouillon die gleichen Wirkungen wie mit Antivirus, so daß sie, wie auch die

schon genannten Forscher, eine unspezifische Leistungssteigerung des Organismus als Effekt der Antivirusbehandlung annehmen. Im Gegensatz zu Besredka, der eine Mitwirkung von Antikörpern bei der örtlichen Immunisierung ablehnt, ist Epstein von einer antigenen Einstellung der Filtrate überzeugt; die günstige Wirkung der Kulturfiltrate, denen gegenüber die unbeimpfte Nährbouillon sich im Versuch als wirkungslos erwies, ist nach seiner Ansicht neben diesem spezifischen Antigen einer unspezifischen Reizkörperwirkung zuzuschreiben. Auch Ebert und Saschina wollen eine antigene Wirkung der Filtrate nachgewiesen haben. Nach intraperitonealer Injektion von Staphylococcenfiltraten kam es zum Auftreten von Agglutininen und komplementbindenden Stoffen, während Präzipitine im Serum der Tiere nicht nachweisbar waren. Die Schutzwirkung — einem klinisch leichteren Verlauf der Infektion gegenüber Kontrolltieren — erreichten sie gleicherweise bei lokaler, intraperitonealer oder intravenöser Applikation. Dem gegenüber konnte Grumbach eine schützende Wirkung der Filtrate von streng lokaler Begrenzung nur mit den Besredka'schen Methoden (also in Form von Umschlägen oder intrakutanen Injektionen) gegen Staphylo- und Streptococceninfektionen erzielen, nicht mit subkutaner oder intravenöser Applikation. Es erwies sich hier auch nur das homologe Filtrat gegenüber wirklich schweren Infektionen als wirksam. Grumbach hält wie auch Epstein den schnellen Eintritt dieser lokalen Immunität für eine Wirkung des im Filtrat gelöst enthaltenen und daher von den Körper-

zellen leicht zu verarbeitenden Antigens. Einer unspezifischen Leistungssteigerung als Folge einer Reizkörperwirkung weist er nur geringere Bedeutung zu.

Dold und Müller kommen auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Ansicht, daß die im allgemeinen unsichere und unregelmäßige Wirkung der Filtrate bei Anwendung in Form intrakutaner Injektion auf einer »Gewebsumstimmung im Sinne erhöhter unspezifischer Entzündungsbereitschaft« beruhe, die auch mit gewöhnlicher Bouillon und physiologischer Kochsalzlösung zu erreichen sei. Der wirksame Faktor der Antivirusverbände sei der feuchten Wärme zuzuschreiben. Diese Auffassung ist nicht unwidersprochen geblieben. So berichten Kollath und Herfarth, daß die Schutzwirkung von Filtraten, Bouillon und Peptonwasser bei Anwendung als Umschlag an dem Gehalt an Peptonen gebunden bliebe, dagegen trockene und feuchte Wärme ohne Einfluß sei. Sie entspreche also einer unspezifischen Reizkörperwirkung. Auch Schweinburg sieht die heilende Wirkung der Kulturfiltrate in einer unspezifischen Leistungssteigerung des Organismus infolge Proteinkörperwirkung, eine Auffassung, die auch von Lepanto geteilt wird.

REAGENZGLASVERSUCHE UND BAKTERIOLOGISCHE PRÜFUNGEN.

Während die klinischen Erfahrungen und das Tierexperiment höchstens Wahrscheinlichkeitsschlüsse auf die Natur des Antivirus zulassen, scheint der Reagenzglasversuch besser berufen, die Zahl der Unbekannten zu vermindern. Hier muß sich mit

exakten Methoden feststellen lassen, ob eine stete im Filtrat auftretende Wachstumshemmung nur gegenüber dem homologen Bakterium zur Wirkung gelangt oder ob eine Reaktion vorliegt, die sich in gleicher Weise auch auf andere Mikroorganismen erstreckt. Besredka hatte gefunden, daß in Staphylococcenbouillonkulturen, die 8—10 Tage bei 37 Grad C gehalten und dann durch eine Kerze filtriert wurden, nach erneuter Beimpfung mit Staphylococcen diese nur sehr spärlich oder gar nicht wuchsen, daß dagegen nach Beimpfung mit anderen Bakterien üppiges Wachstum eintrat. Diese Erscheinung, die Besredka auch in Streptococcenfiltraten angetroffen und mit der spezifisch hemmenden Kraft des Antivirus erklärt hatte, wurde in gleichsinnigen Versuchen auch von anderen beobachtet, so von Lehndorff und Brumlik, Lutz, Spassky, Gerlach und Kralicek, Laval und Urbain. Die spezifisch bakterienschädigende Kraft des Antivirus wiesen Lehndorff und Brumlik im hängendem Tropfen nach: unter dem Einfluß von Colifiltrat verloren sonst bewegliche Colibazillen ihre Beweglichkeit. Auch der Pfeiffer'sche Versuch wurde zur Stütze der Besredka'schen Anschauungen herangezogen. So demonstrierte Brumlik mit dieser Versuchsanordung die spezifisch bakterizide Kraft von Staphylococcen-, Coli- und Thyphusantivirus auf die entsprechenden Keime. Den gleichen positiven Ausfall des Pfeiffer'schen Versuches beobachteten Gerlach und Kralicek mit Streptococcen- und Staphylococcenantivirus. Die Tatsache, daß in Filtraten nach Wiederbeimpfung spärlicheres Wachstum auftritt, wird von allen Nachuntersuchern bestätigt, dagegen

ist die Auffassung, hinsichtlich der Ursache und der Spezifität keineswegs einheitlich.

So konnte Barg eine streng spezifische Wachstumshemmung nicht feststellen. Er beobachtete, daß in Staphylococcenfiltraten zwar nie Streptococcen wuchsen, daß umgekehrt in Streptococcenfiltraten sich aber wohl Staphylococcen entwickelten. Als Ursache der hemmenden Wirkung nahm er Nährbodenerschöpfung an, da nach Zufügen von Kohlehydraten wieder reichlich Bakterienwachstum eintrat.

Louros und Gaessler erblickten die entwicklungshindernde Kraft in Streptococcenfiltraten in einer Ansäuerung des Nährbodens. Die Erscheinung, daß im Gegensatz zu allen anderen Filtraten Streptococcenfiltrate saure Reaktion aufwiesen, stellten auch Laval und Urbain fest, fanden aber andere Keime, z. B. B. Coli, Staphylococcen, B. pyocyaneus, in derartigen Filtraten im Wachstum unbehindert. Louros und Gaessler kamen dagegen zu dem Resultat, daß durch eben diese Säurebildung in Streptococcenfiltraten die Entwicklung sowohl von Streptococcen als auch heterologer Mikroorganismen unterbunden würde. Auch Lukasjuk erklärte den wachstumshemmenden Faktor der Streptococcenfiltrate mit einer Verschiebung der PH nach der sauren Seite neben dem Verbrauch an Nährstoffen. Eine nicht absolute, jedoch in hohem Grade spezifische Hemmung sahen Dold und Müller in ihren Streptococcenfiltraten, deren Ursache sie teils auf spezifische Nährbodenerschöpfung, teils auf Anhäufung hemmender Stoffwechselprodukte der Mikroben zurückführten. In umfangreichen Untersuchungen

konnte Schweinburg eine spezifische Entwicklungshinderung in Kulturfiltraten nicht nachweisen; die Ursache dafür liegt nach seiner Ansicht in der Verarmung des Nährbodens an Nährstoffen, wobei anspruchsvolle Keime dem Nährungsmangel eher erliegen als anspruchslose. Eine deutliche Wachstumsverminderung bei Staphylococcen und B. Coli bemerkte er erst nach 8 bezw. 7 Filtrationen, völliges Aufhören jeder Keimentwicklung nach 14 Filtrationen, während Besredka und mit ihm verschiedene andere Autoren bis zum Eintreten dieses Phänomens nur zwei oder vier Filtrationen benötigten. Um die zunehmende Alkalität als hemmenden Faktor aus Staphylococcen- und Colifiltraten auszuschließen korrigierte Schweinburg die PH auf den normalen Stand von 7,5, wodurch die Wachstumshemmung nur unwesentlich hinausgeschoben wurde. Auch Grumbach erklärte das Aufhören des Bakterienwachstums mit Nährbodenerschöpfung; die Frage nach der Spezifität bezeichnete er als Stoffwechselproblem. So wuchsen anspruchslose Keime wie z. B. Staphylococcen noch in Streptococcenfiltraten, die für Streptococcen selbst als Nährboden unzureichend geworden waren, ein Wachstum von Streptococcen also nicht zuließen. Zur Erklärung der Wachstumshemmung ist auch nach seinen Untersuchungen die Alkalität der Filtrate, wenn nicht extreme Fälle vorliegen, von untergeordneter Bedeutung. Unspezifische Filtratwirkungen beobachteten weiter Ninni und Molinari; nach ihren Versuchen hängt der Grad der Entwicklungshemmung von den Nahrungsbedürfnissen des eingesäten Bakteriums ab.

In letzter Zeit traten noch 2 Autoren mit Arbeiten über das Antivirus hervor, Aldershoff und Matwejewsky. Während Matwejewsky ebenfalls über unspezifische Hemmung der Filtrate berichtet, die sich durch Zusatz von Kohlehydraten wieder aufheben ließ, beleuchtet Aldershoff das Problem der Wachstumshemmung von einer ganz neuen Seite, die bisher noch keine Berücksichtigung gefunden hatte. Aldershoff warf zum erstenmal die Frage auf, welchen Einfluß die Filtration auf die Bouillon als Nährmedium ausübe und kam auf Grund seiner Untersuchungen in vitro zu dem überraschenden Resultat, daß keine von den bisherigen Erklärungen, weder Reaktionsänderung noch Nahrungsmangel zutreffend sein könne, sondern daß der wachstumshindernde Faktor lediglich eine Folge des Filtrationsvorganges sei. Diese erklärte er mit einer kolloid-chemischen Veränderung des Eiweißes, das dadurch für die Bakterien unangreifbar würde und eine unspezifische Entwicklungshemmung bewirke. Die saure Reaktion, die Louros und Gaessler und auch Lukasjuk für das Aufhören des Bakterienwachstums in Streptococcenfiltraten verantwortlich machten, kann nach Aldershoff's Ansicht darum keine Bedeutung besitzen, weil er in eigenen Versuchen gehemmtes Wachstum in Streptococcenfiltraten mit einer PH von 7,3 also von normaler Reaktion, zu allererst bemerkte. Eiweißverarmung als Ursache schaltete er aus, da sich nach neunmaliger Filtration nur eine 25%ige Abnahme herausstellte Auch Mangel an Kohlehydraten kommt nach seiner Ansicht nicht in Frage. Nach Zusatz von Glukose zum Filtrat konnte er keine Aufhebung

der hemmenden Eigenschaften seiner Filtrate beobachten, im Gegensatz zu anderen Autoren (Barg, Grumbach, Matwejewsky), die gerade aus dem positiven Ausfall dieses Experimentes in zwangloser Weise auf Nährbodenerschöpfung als Ursache für das ausbleibende Wachstum geschlossen hatten. Als Beweis für seine neuartige Erklärung hebt Aldershoff hervor, daß Bakterienwachstum zur Auslösung der Wachstumshemmung überhaupt nicht erforderlich sei, da er eine hemmende Wirkung nicht nur mit Staphylococcenbouillonfiltraten, sondern auch mit steriler Bouillon in völlig gleichem Maße erreichte, sofern sie nur gleich oft filtriert worden waren.

Alle diese Autoren, deren Ergebnisse mit denen von Besredka resp. seiner Anhänger in unüberbrückbarem Widerspruch stehen, die aber auch untereinander teilweise ganz verschiedene Anschauungen vertreten, sei es hinsichtlich der Wirkungsweise der Filtrate oder sei es bezüglich des Problems der Wachstumshemmung, sie alle lehnen die Existenz eines Antivirus als unbegründet ab. Welche Bedeutung die Frage nach der Spezifität besitzt, geht aus allen Untersuchungen klar hervor; in fast allen Fällen hat die Spezifitätsfrage für die Beurteilung der Antivirus-Hypothese entweder im bejahenden oder im verneinenden Sinne den entscheidenden Ausschlag gegeben.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN.

Die Veranlassung zu den vorliegenden Untersuchungen gab der Wunsch, angesichts der vielen einander widerstreitenden Ergebnisse eigene An-

schauungen über die Natur des Antivirus, vor allem über die Spezifität der in den Kulturfiltraten auftretenden Wachstumshemmung zu gewinnen. Die Arbeitsrichtung wurde durch die Mitteilung Aldershoff's bestimmt; es sollte also durch den quantitativen Nachweis von Eiweiß und sonstigen organischen Substanzen nach Möglichkeit festgestellt werden, ob der Versuch an Nährstoffen allein zur Erklärung der Entwicklungshemmung genügte.

Meine Versuche beschränken sich demnach nicht nur auf die Spezifitätsprüfung der in vitro feststellbaren wachstumshemmenden Eigenschaften der Bouillonfiltrate; es wurde vielmehr durch Prüfung jedes einzelnen Filtrates auf Reaktionsänderungen, vor allem auf Gehalt an Eiweiß und organischen Substanzen versucht, Aufschluß über die Beteiligung dieser Faktoren an der entwicklungshindernden Kraft der Filtrate zu erhalten. Um ferner zahlenmäßige Begriffe über die Stärke der auftretenden Hemmung zu bekommen, wurden sowohl die jedesmal eingeimpfte Keimzahl als auch die Zahl der nach 48 stündiger Bebrütung gewachsenen Bakterien im Filtrat und in der Kontrolle festgestellt.

Technische Durchführung.

Die Ausführung der Untersuchungen verlief folgendermaßen: sterile Kölbchen mit je 50 ccm frischer Bouillon wurden beimpft mit 0,5 ccm einer Bakterienaufschwemmung, die durch Verreiben einer Oese von einer 48 stündigen Schrägagarkultur in physiologischer Kochsalzlösung in bestimmtem Verhältnis (anfänglich 1 : 20, später 1 : 10.000) hergestellt

worden war. Gleichzeitig wurden zur Zählung der überimpften Keime Agarplatten mit der gleichen Menge, also 0,5 ccm der Bakterienaufschwemmung, gegossen. Die beimpften Kölbchen kamen dann in denBrutschrank. Nach 48 stündiger Bebrütung stellte ich aus den gewachsenen Bouillonkulturen wieder eine Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung her, von der zwecks Feststellung der gewachsenen Keime 0,5 ccm zur Aussaat in die Petrischale gelangte. Sodann erfolgte Filtration der Kulturen mittels E.K. Filter der Firma Seitz, die Aldershoff gute Dienste geleistet hatten. Im letzten Versuch wurden jedoch Berkefeldkerzen verwendet. Proben des erhaltenen klaren Filtrates wurden untersucht auf Sterilität, Reaktionsänderung, Eiweißgehalt und Gehalt an organischen Substanzen. Die erneute Beimpfung des Filtrats, das wieder in Kölbchen zu je 50 ccm abgefüllt wurde, sowie eines Kontrollkölbchens mit derAusgangsbouillon geschah in der beschriebenen Weise mit einer frischen aus 48 stündiger Schrägagarkultur hergestellten Bakterienaufschwemmung. Der Gang der Versuche bildete also einen abwechselnden Prozeß von Beimpfung und Filtration, zwischen denen die Keimzählungen und die genannten physikalischen und chemischen Bestimmungen lagen, zu deren Technik nachstehende Erläuterungen dienen mögen.

Die Reaktionsänderung, d. h. die Feststellung der Wasserstoffjonenkonzentration geschah mit Hilfe des Doppelkeilkolorimeters.

Die Eiweißbestimmung wurde nach der Stickstoffbestimmungsmethode Kjeldahls ausgeführt: 5 ccm der Bouillon resp. des

Filtrates wurden im Kjeldahlkolben unter Zugabe von 10 ccm rauchender Schwefelsäure und ca. 0,2 g Kupfersulfat unter dem Abzug erhitzt. Bei dem sich hierbei abspielenden Oxydationsprozess wird der Kohlenstoff der in der Bouillon befindlichen organischen Substanzen zu CO_2, der Wasserstoff zu H_2O verbrannt, während der Stickstoff in Ammoniak übergeführt wird, das mit der Schwefelsäure Ammoniumsulfat bildet. Dieser Prozess ist nach ungefähr 3/4 Stunde beendet, die Flüssigkeit im Kjeldahlkolben erscheint leicht grünlich oder fast farblos. Nach Abkühlung des Kolbens wurden vorsichtig ca. 200 ccm aqua dest. hinzugegeben, etwas Talkum und dann 60 ccm 33 prozentiger Natron- oder Kalilauge; unmittelbar darnach wurde der Kolben an ein Destillationsrohr angeschlossen und erhitzt. Durch die Natron- oder Kalilauge wird das im Veraschungsprozess gebildete Ammoniumsulfat gespalten in Na_2SO_4 resp. K_2SO_4 und Ammoniak; letzeres entweicht in die am anderen Ende des Destillationsrohres befindliche Vorlage, die 5 ccm Normalsalz- oder Schwefelsäure enthält. Nach ca 20 Min. ist alles Ammoniak übergetrieben, daran erkennbar, daß rotes Lackmuspapier von der durch das Destillationsrohr rieselnden Flüssigkeit nichtmehr gebläut wird. Nun schloss sich durch Titration der Vorlage mit n|10 Natronlauge die Messung an, wieviel von den 5 ccm n Salzsäure der Vorlage durch das Ammoniak schon neutralisiert wurde, mit anderen Worten: die Differenz zwischen den eigentlich zur Neutralisation der Vorlage erforderlichen 50 ccm n|10 Natronlauge und der tatsächlich zur Titration verbrauchten n|10 Natronlauge entspricht dem aus dem Kolben, mithin aus 5 ccm Bouillon stammenden Ammoniak. Da 1 ccm n|10 Natronlauge 1,4 mg Stickstoff gleichkommt, so ist der Stickstoffgehalt durch Multiplikation der gefundenen Differenz mit 1,4 zu berechnen. Aus dem gefundenen Stickstoffgehalt ergibt sich durch weitere Multiplikation mit 6,25 (Eiweiß verhält sich zur Stickstoffmenge konstante wie 100 : 16) der Gehalt an Einweiß. Als Indikator bei der Titration wurde Methylorange benutzt.

Die organischen Substanzen, also vor allem Kohlehydrate, wurden durch den zur Oxydation benötigten Verbrauch an Sauerstoff resp. einer n/100 Kaliumpermanganatlösung, ermittelt. Zur Titerbestimmung der Kaliumpermanganatlösung wurden zunächst 100 ccm aqua redest. mit 5 ccm 25 prozentiger Schwefelsäure erhitzt. Bei Beginn des Kochens wurden einige Tropfen Kaliumpermanganat bis zur leichten Rosafärbung der Flüssigkeit zugegeben; die Färbung verschwand während des Kochens wieder. Nach einer Viertelstunde erfolgte Zusatz von 10 ccm n|100 Oxalsäure und Titration mit n|100 Kaliumpermanganat bis zu der anfänglich beobachteten Rosafärbung. Das hierbei verbrauchte Kaliumperman-

ganat entspricht dem Titer, der in meinen Untersuchungen Zwischen 9 und 11 schwankte. Zur Festsellung der organischen Substanzen wurde dann 1 ccm des zu untersuchenden Filtrates mit 99 ccm aqua redest. verdünnt, 5 ccm 25 prozentige Schwefelsäure hinzugegeben und soviel Kaliumpermanganat als dem Titer entsprach. Die infolge des Verbrauchs an $KMnO2$ beim Erhitzen dieses Gemenges allmählich eintretende Entfärbung wurde durch Zugabe einer kleinen Menge von $KMnO4$ aus der Bürette ausgeglichen, um so das Gesamtquantum organischer Substanzen zur Oxydation zu bringen. Diesem sich wiederholenden Vorgang der Entfärbung wurde solange durch Zufügen von $KMnO4$ entgegengewirkt, bis nach viertelstündiger Erhitzung die Flüssigkeit noch deutlich rosa gefärbt erschien. Nunmehr wurde nach Zugabe von 10 ccm n/100 Oxalsäure, wobei völlige Entfärbung eintrat, mit Kaliumpermanganatlösung bis zu der bei der Titerbestimmung beobachteten Rosafärbung titriert. Da 1 ccm dieser Kaliumpermanganatlösung 0,8 mg Sauerstoff entspricht, so erhielt ich die zur Oxydation benötigte Sauerstoffmenge, indem ich das gesamte verbrauchte Kaliumpermanganat, abzüglich der Titermenge, mit 0,8 multiplizierte. War der Titer über oder unter 10, so erfolgte Korrigation durch Multiplikation mit 10 und Dividierung durch den Titer.

Zur Keimzählung fand das Plattengußverfahren deshalb Anwendung, weil bei Verwendung der Zählkammer der Multiplikator von 4 Millionen eine allzu große Fehlerquelle darzustellen schien. Fehlerquellen waren natürlich auch beim Plattengußverfahren nicht auszuschalten; als solche ist vor allem die nicht auszuschließende ungleiche Verteilung der Bakterien bei Herstellung der Kochsalzaufschwemmungen anzusehen. Auch die Voraussetzung, daß sich stets aus jedem Keim eine sichtbare Kolonie entwickelt wird nicht immer zu erfüllen sein.

Zur Herstellung der Agarplatten wurde zunächst, wie schon erwähnt, eine Aufschwemmung des zu zählenden Materials mit physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen, wobei eine Verdünnung von

1 : 20 sich als unzureichend erwies, d. h. die Platten waren zu dicht bewachsen, so daß eine genaue Zählung nicht möglich war. Mit einer Verdünnung von 1 : 10.000 wurden dagegen brauchbare Resultate erzielt. Als Ausgangsmenge bei Herstellung der Aufschwemmungen mußten natürlich bei den zur Impfung verwandten Bakterien eine Platinoese der Schrägagarkultur, bei den Bouillon- und Filtratkulturen 1 ccm angesetzt werden, die dann in 4 Röhrchen in fortlaufendem Verhältnis von je 1 : 10 verdünnt wurden. Beim Guß der Platten kamen dann 0,5 ccm des letzten Röhrchens, also eine Aufschwemmung von 1 : 10.000 zur Aussaat auf die Petrischale, die darauf mit einem Röhrchen flüssig gemachten Agars (50-60 Grad C) ausgegossen wurde. Nach 48 stündigem Aufenthalt im Brutschrank bei 37 Grad C erfolgte die Zählung mittels Mikroskop oder der Wolfhügel'schen Zählplatte. Sämtliche Keimzahlbestimmungen wurden übrigens, um Zufallsergebnisse auszuschließen, doppelt angesetzt. Als wirkliche Keimzahl wurde der Durchschnittswert der auf beiden Platten gewachsenen Kolonien angenommen.

Ergebnisse.

Die erste Untersuchung bestand aus zwei Versuchsreihen von je 8 Kölbchen mit je 50 ccm frischer Bouillon, von denen je 4 Kölbchen mit einer Aufschwemmung von Staphylococcen und je 4 Kölbchen mit einer solchen von B. Coli beimpft wurden. Während die 8 Kölbchen der ersten Reihe nach 48 stündiger Verbrütung filtriert wurden, gelangten die der zweiten Reihe erst nach 8 Tagen zur Filtration,

den Angaben Besredka's entsprechend. Nach der Filtration wurde das Filtrat in sterile Kölbchen zu je 50 ccm abgefüllt, neu beimpft und bebrütet, während gleichzeitig Proben des Filtrats auf Gehalt an Eiweiß, organischer Substanz und auf PH untersucht wurden. Beabsichtigt war, die Filtrate nach Eintritt völliger Wachstumshemmung kreuzweise zu beimpfen; zeigte sich dann das Wachstum des heterologen Keimes unbeeinflußt, so sprach dieser Umstand für eine spezifische Wirkung des Filtrats. Es stellte sich jedoch bald heraus, daß einerseits die Ausgangsmenge zu gering war, da infolge des Materialverlustes durch Filtration und Probeentnahme nach der 4. Filtration nur noch ein Rest von je 30 ccm der Filtrate übrig blieb und andererseits die bis dahin erwartete deutliche Wachstumshemmung, d. h. ein auffälliger Unterschied im Grad der Trübung zwischen Filtrat- und Kontrollkulturen, kaum wahrzunehmen war. Der Rest von je 30 ccm wurde dann, um gleiche Zahlenverhältnisse zu wahren, mit 0,3 ccm einer Staphylococcen- bezw. Coliaufschwemmungen beimpft und schließlich kamen in die nach der 5. Filtration verbleibenden 15 ccm Filtrat 0,15 ccm der Aufschwemmungen zur Aussat. Von einer Spezifitätsprüfung mußte angesichts des nach weiterer Filtration völlig erschöpften Materials abgesehen werden, so daß diese beiden Versuchsreihen nur als Vorversuche zu betrachten sind. Brachte die Keimzählung dieser ersten Versuchsreihen infolge der unzureichenden Verdünnung beim Plattengußverfahren keine befriedigenden Resultate, die von den später gewonnenen Zahlen

erheblich differieren, so vermittelt doch der prozentuale Unterschied zwischen den im 5. Staphylococcen- und der Kontrolle gewachsenen Bakterien einen deutlichen Begriff von der aufgetretenen Wachstumshemmung, die in Uebereinstimmung mit dem im 2. Versuch erzielten Ergebnis — wie aus Tabelle 3 hervorgeht — steht. Es zeigte sich, daß im 5. Staphylococcenfiltrat 25,8%, im 5. Colifiltrat 72,6% der in den Kontrollen festgestellten Bakterien gewachsen waren. Die übrigen in der ersten Versuchsreihe erhaltenen Ergebnisse gehen aus nachstehender Tabelle hervor.

Tabelle I.

Ausgangsbouillon: PH 7,4 Eiweiß 1,41 % Org. Subst. 22,6

Filtrat	PH		Eiweiß in %		Org. Subst.*)	
	Staph	Coli	Staph	Coli	Staph	Coli
1.	7,1	7,5	1.32	1,29	22,3	23.4
2.	7,2	7,5	1,27	1,26	21.5	22,7
3.	7.4	7,6	1,44	1,38	20,7	21,8
4.	7.5	7,5	1,38	1,31	20,8	21,0
5.	7,6	7,6	1,28	1,25	18,7	19,4
6.			1,02	1,15	18,6	19.6

*) Die in den Tabellen unter der Rubrik »Org. Sub.« aufgeführten Zahlen stellen nicht die direkten Werte dar, sondern entsprechen dem zur Oxydation verbrauchten Sauerstoff, ausgedrückt in g pro Liter.

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich ist, sank die PH im 1. Staphylococcenfiltrat bis 7,1 um dann bei weiterer Filtration nach der alkalischen Seite hin wieder anzusteigen. Die Colifiltrate zeigen dagegen gleichbleibenden Stand, mit Ausnahme des 3. und 5. Filtrats, die eine PH von 7,6 aufweisen.

Der Eiweißgehalt nahm bis zum 2. Filtrat ab, zeigte dann im 3. Filtrat eine eigentümliche Zunahme, die im Staphylococcenfiltrat sogar über den Gehalt der Ausgangsbouillon stieg. Vom 4. Filtrat ab war dann wieder allmähliche Abnahme festzustellen. Das Zustandekommen dieses aus dem Rahmen der übrigen Bestimmungen fallenden Resultates beim 3. Filtrat hängt anscheinend von dem beim Kjeldahl verwandten Material, vor allem der zur Austreibung des Ammoniaks benutzten 33%igen Natron- oder Kalilauge ab. Bei Verwendung neu hergestellter 33%iger Lauge oder wenn statt Kalilauge Natronlauge gebraucht wurde, zeigte sich fast stets eine geringe Veränderung des Eiweißgehaltes, die besonders deutlich bei Nachuntersuchungen mit der Ausgangsbouillon zutage trat. Diese Erfahrung gab in späteren Untersuchungen dazu Anlaß, bei jeder Eiweißbestimmung auch die Ausgangsbouillon zu prüfen, so daß unabhängig vom verwandten Material ein klares Bild über die prozentuale Abnahme gewonnen werden konnte.

Die organischen Substanzen zeigen eine allmähliche Abnahme, die im Staphylococcenfiltrat stärker zur Geltung kommt.

Das Resultat der gleichzeitig angesetzten 2. Versuchsreihe, bei der die Kölbchen nach 8 tägiger

Bebrütung zur Filtration kamen, faßt die folgende Tabelle zusammen.

Tabelle 2.

Ausgangsbouillon: PH 7,5 Eiweiß 1,41% Org. Subst. 22,6

Filtrat	PH		Eiweiß		Org. Subst.	
	Staph	Coli	Staph	Coli	Staph	Coli
1.	7,5	7,5	1,45	1,40	22,7	23,0
2.	7,55	7,5	1,48	1,36	21,4	22,3
3.	7,6	7,8	0,98	1,25	22,1	21,9
4.	7,6	7,8				
5.	–		1,38	1,85		
6.			1,03	0,84	18,4	20,2

Die PH zeigte sowohl im Staphyloccocen- als auch im Colifiltrat vom 2. resp. 3. Filtrat ab steigende Tendenz zur alkalischen Seite, der Ausschlag zur sauren Seite wie bei den drei ersten Staphylococcenfiltraten der ersten Versuchsreihe war nicht zu beobachten. Die sprunghaften Veränderungen des Eiweißgehaltes dürften auf die oben erwähnten Fehlerquellen zurückzuführen sein. Trotzdem ist eine fortschreitende Abnahme des Gehaltes an

Eiweiß und ebenso an organischer Substanz unverkennbar. Ein Vergleich zwischen der 1. und 2. Versuchsreihe zeigt keine wesentlichen Unterschiede; die verschiedene Dauer der Bebrütung scheint demnach keinen besonderen Einfluß ausgeübt zu haben, so daß auch im nächsten Versuch ohne Bedenken nach 48 stündiger Bebrütung filtriert wurde.

Um in der folgenden 2. Untersuchung auf jeden Fall bis zu starker Wachstumshemmung, nach Möglichkeit bis zum Aufhören jeglicher Keimentwicklung zu kommen, wurden nunmehr 25 Kölbchen mit je 50 ccm frischer Bouillon angesetzt, die in der beschriebenen Weise mit Staphylococcenaufschwemmung, vom 3. Filtrat ab im Verhältnis 1 : 10.000, beimpft wurden. Ueber die Ergebnisse gibt die folgende Zusammenstellung Aufschluß:

Filtrat	P H	Eiweiß *) in %		Proz. Abn. d.Eiw	Org. Subst.	Proz. Abn. org.S.	Beimpft mit	Auf 1000 eingesäte Keime wuchsen	Im Filtrat wuchsen	In der Kontr. wuchsen	Der Kontrolle gegenüber wuchsen i. Filtr. proz.
1.	7,25	1,143	1,175	0	20,8	0	1.300.000	12.410	161.335.000	300.200.000	53,7
2.	7,2	1,143	1,143	0	20,6	0	180.000	808,000	145.600.000	280.000.000	52
3.	7,25	1,143	1,125	1,57	19,6	5,8	3.000	51223.000	153.670.000	307.600.000	50
4.	7,45	1,143	1,19	0	19,5	6,3	12.700	9230.000	120.000.000	265.000.000	45,3
5.	7,5	1,51	1,39	7,9	18,7	10.2	7.600	10400.000	79.300.000	310 300.000	25,5
6.	7,65	1,51	1,358	10,2	17,6	15,5	6.350	18800.000	119.000.000	390.000.000	30,6
7.	7,65	1,51	1,324	12,4	17,4	16,3	20.000	5000.000	100.000.000	285.000.000	35,1
8.	7,8	1,51	1,289	14,8	17,4	16,3	9.800	7450.000	73.000.000	290.000.000	25,2
9.	7,8	2,1	1,575	25	16,7	19,8	14.300	5760.000	82.540.000	298.000.000	27,6
10.	8,0	2,1	1,50	28,5	16,81	19.2	4.300	4780.000	20.610.000	302.000.000	6,7
11.	8,1	2,1	1,45	30.9	15,8	24,2	9.400	2200.000	21:100.000	291.000,000	7,3
12.	8,3	2,1	1,5	28,5	16,2	22,3	8.500	6700.000	57.785.000	296.000.000	19,3
13.	8,4	1,9	1,18	38	15,92	23					

Ausgangsbouillon OH 7,6 Eiweiß 1.143 % Organische Substanz 20,8

*) Die 1. Zahl gibt den Gehalt an Eiweiß der Ausgangsbouillon, die 2. den des Filtrats bei gleichzeitig mit gleichem Material vorgenommener Bestimmung an.

Auch in dieser Untersuchung ist in den beiden ersten Filtraten die PH zur sauren Seite abgewichen, um dann vom 3. Filtrat ab ständig fortschreitende alkalische Reaktion zu zeigen, die nach der 5. Filtration wieder den Ausgangswert erreicht und ihn dann progredient überschritt. Eine fast regelmäßige Abnahme ist beim Gehalt an Eiweiß und organischer Substanzen zu beobachten, wobei ich die Angabe Aldershoffs, der nach neunmaliger Filtration eine ungefähr 25%tige Abnahme an Eiweiß feststellte, überraschend genau bestätigt fand. Entgegen den gehegten Erwartungen war aber auch nach 12 maliger Filtration vollständiger Wachstumstillstand nicht vorhanden; die Trübung der Kölbchen nahm zwar stark ab, war aber noch deutlich wahrnehmbar. Aus der Tabelle geht weiter hervor, daß die Zahl der auf 1000 eingesäte Keime im Filtrat gewachsenen Bakterien über die tatsächlichen Wachstumsverhältnisse keine Anhaltspunkte bietet, sondern nur das Verhältnis der im Filtrat zu der in der Kontrolle festgestellten Bakterienmenge. Schon nach der 1. Filtration sank die Anzahl der im Filtrat gewachsenen Keime auf fast die Hälfte der in der Kontrolle gezählten Bakterien; die Keimzahl sinkt dann nur allmählich weiter, unterbrochen von wieder ansteigenden Zahlen im 6., 7., 9., 11. und 12. Filtrat. Trotzdem kann von einer Durchbrechung des Gesetzes der Wachstumsverminderung nicht gesprochen werden, da — wie die Tabelle zeigt — bereits die Menge der eingesäten Keime in recht beträchtlichen Grenzen schwankt.

Nachdem also bis zum 12. Filtrat eine ausgesprochene Wachstumshemmung zur Geltung gekommen

war, wurde nunmehr im 13. Filtrat das Verhalten auch anderer Keime in diesem für Staphylococcen entwicklungshinderndem Nährboden geprüft. Je 50 ccm dieses Filtrats wurden neben Kontrollkölbchen mit Ausgangsbouillon beimpft mit Aufschwemmungen von B. Coli, Paratyphus, Typhus und Staphylococcen. Nach 48 stündiger Bebrütung ergab die Keimzählung folgendes Bild:

Tabelle 4.

13. Filtrat	Beimpft mit	Auf 1000 ein-gefäte Keime wuchsen	Im Filtrat wuchsen	In der Kontrolle wuchsen
Staphyl.	41.000	12.600.000	133.350.000	517.525.000
B. Coli	116.000	15.100.000	176.212.000	857.250.000
Paratyphus	97.000	3.180.000	79.375.000	309.562.000
Typhus	29.000	400.000	11.680.000	317.500.000

Es wuchsen demnach den Kontrollen gegenüber
25,8% Staphylococcen
20,5% B. Coli
25,6% Paratyphusbazillen und
3,5% Typhusbazillen.

Aus diesem Resultat geht unzweideutig hervor, daß sich die hemmende Wirkung des Staphylococcenfiltrates in gleich hohem Grade auch auf die andern

Bakterien, sogar in höherem Maße auf Typhusbazillen erstreckte. Als Folgerung ergibt sich, daß demnach keine spezifische, sondern nur unspezifische Filtratwirkung vorliegen kann.

Nach Filtration dieser verschiedenen Kulturen brachten die dann vorgenommenen Untersuchungen nachstehende Ergebnisse:

Tabelle 5.

14. Filtrat	PH	Eiweiß (Ausg. b. 1,53 %)	proz. Eiw. Abn	Org. Subst.	Proz.Abn.d. org. Subst.
Staph. Filtr.	8,6	0,5	67,3	14,32	31,2
B. Coli „	8,6	0,519	66,2	15,6	25
Paratyph „	8,6	0,571	62,7	14,96	28,3
Typhusfiltrat	8,6	0,536	6,53	14,32	31,2

Der Verbrauch an organischen Substanzen war danach bei Staphylococcen und Typhusbazillen gleich groß, am geringsten bei B. Coli. Ganz auffällig dagegen erscheint die starke Abnahme des Eiweißgehaltes von 38% im 13. Filtrat auf über 60% nach der 14. Filtration, ein Resultat, das ich später nach nochmaliger Filtration wiederfand.

In der Annahme, daß vielleicht der verwendete Filter, auf dessen Bedeutung ja Aldershoff hinge-

wiesen hatte, für das späte Auftreten der in diesem Versuch beobachteten starken Wachstumshemmung verantwortlich zu machen wäre, wurden in der folgenden 3. Untersuchung statt der bisher gebrauchten E.K. Filter Berkefeld-Kerzen benutzt. Tatsächlich zeigte die mit diesen Kerzen filtrierte Bouillon stärker hemmende Wirkung, die vor allem vom 7. Filtrat ab in Erscheinung tritt, wie ein Vergleich von Tabelle 3 und 6 lehrt.

Bei dieser dritten Untersuchung kamen in 18 Kölbchen mit frischer Bouillon zunächt wieder nur Staphylococcen in gewohnter Weise zur Beimpfung; die Ergebnisse gehen aus Tabelle 6 hervor.

Tabelle 6.

Filtrat	P H	Eiweiß in %		Proz. Abn. d.Eiw	Org. Subst.	Proz. Abn. org.S.	Beimpft mit	Auf 1000 eingesäte Keime wuchsen	Im Filtrat wuchsen	In der Kontr. wuchsen	Der Kontrolle gegenüber wuchsen i. Filtr. proz.
1.	8,3	1,836	1,836	0	24,4	0	17.600	5.400.000	95.250.000	174.625.000	54,6
2.	8,3	1,26	1,31	0	24,3	0	47.000	2 120.000	103.187.000	244.475.000	42,7
3.	8,3	1,83	1,87	0	23,6	3,2	12 000	9.450.000	113.560.000	263.500.000	43,1
4.	8,6	1,83	1,67	8,7	22,7	7	1 .900	12.000.000	144.462.000	297.000 000	48,5
5.	8,5	1,91	1,69	11,5	23,55	3,4	38.000	4.000.000	152.400.000	268.000.000	41,4
6.	8,5	1,91	1,71	10,4	22,3	8,7	22.200	2.500.000	56.690.000	239.500.000	23,5
7.	8,5	1,91	1,69	11,5	21,8	10,6	8.100	3.300.000	27 040,000	266.000.000	10,2
8.	8,55	1,08	0,86	20,3	21,8	10,6	27.000	1.520.000	41.260.000	283.000.000	14,5
9.	8,5	1,837	1,56	14,5	21,7	10,8					

Die Prüfung auf Spezifität der Wachstumshemmung erfolgte wiederum mit Staphylococcen, B. Coli, Paratyphus- und Typhusbazillen, wobei sich folgende Zahlen herausstellten.

Tabelle 7.

	Beimpft mit	Im Filtrat wuchsen	In der Kontrolle wuchs.	Der Kont. gegenüb. wuchs. i. Fltr.proz.
Staphyl.	62 000	77.787.000	1.860.540.000	4,2
B. Coli	78.500	460.375.000	1.733.570.000	32,4
Paratyphus	48.800	381.000.000	1.206.500.000	31,7
Typhus	56.000	228.600.000	1.587.500.000	14,4

Nach Filtration der einzelnen Kulturen ergab die Untersuchung der verschiedenen Filtrate hinsichtlich ihrer Beschaffenheit nachstehendes Resultat:

Tabelle 8.

10. Filtrat	PH	Eiweiß (Ausg. b. 1,87 %)	Proz Eiw. Abn.	Org. Subst.	Proz. Abn. d. org. Subst
Staphyl.	8,5	1,53	18,1	21,6	11,4
B. Coli	8,5	1,58	15,5	21,3	12,8
Paratyph.	8,5	1,60	14,4	21,6	10,2
Typhus	8,4	1,60	14,4	20,8	14,8

Es weicht von dem entsprechenden vorherigen Resultat, Tabelle 5, insofern ab, als diesmal das Staphylococcenfiltrat eine geringere Abnahme an organischer Substanz zeigte als das Typhus und sogar das Colifiltrat. Die in der Tabelle 7 wiedergegebene Spezifitätsprüfung wurde in Kölbchen mit je 30 ccm Filtrat resp. Ausgangsbouillon vorgenommen, so daß sich die höheren Keimzahlen als Folge günstigerer Oberflächenverhältnisse erklären. Eine Wachstumshemmung erlitten auch in dieser Prüfung zweifellos sämtliche Keime; die stärkste Verminderung hatten Staphylococcen, also das homologe Bakterium, erfahren, während in der 1. Spezifitätsprüfung Typhusbazillen die schlechteste Entwicklung zeigten.

Um zu sehen, ob das verschiedenartige Verhalten von Staphylococcen und Typhusbazillen nur auf Zu-

fallsergebnissen beruhe, wurden die beiden nächsten Filtrate, also das 14. E.K. Filtrat, und das 10. Berkefeld-Filtrat, und zwar je 10 ccm der Staphylococcen- und Typhuskulturen nochmals mit diesen Bakterien geimpft. Diese Untersuchung brachte folgendes Resultat:

Tabelle 9.

	Beimpft mit	Im Filtrat wuchsen	In der Kontrolle wuchsen	D. Kontr. geg. wuchsen i. Filtr. proz.
Typh. E. K. Filtr.	17.000	106.382.500	(1.038.000.000	10,3
Typh. Berkef. „	17.000	79.375.000	(	7,7
Staph. E. K. „	19.000	124 815.000	(495.300.000	25,2
Staph. Berkef. „	19.000	15.240.000	(	3

Das Verhältnis der Wachstumshemmung von Staphylococcen und Typhusbazillen entsprach demnach den beiden vorherigen Versuchen, d. h. auch im 14. E.K. Filtrat waren Typhusbazillen stärker gehemmt als der homologe Mikroorganismus, während im 10. Berkefeld-Filtrat das Ergebnis umgekehrt blieb. Allerdings divergieren die Zahlen, wie aus der folgenden Gegenüberstellung hervorgeht, in den letzten Filtraten nicht mehr in dem Maße wie in den vorhergehenden;

zumal im 10. Berkefeld-Filtrat findet eine solche Annäherung der beiden Werte statt, daß man angesichts der nicht zu vermeidenden Fehlerquellen von ungefähr gleicher Wachstumshemmung sprechen darf.

Tabelle 10.

	Im Vergleich zur Kontrolle wuchsen prozentual	
	Typhus-bazillen	Staphylococcen
im 13. E. K. Filtrat	3,5	25,8
im 14. E. K. Filtrat	19,3	25,2
im 9. Berkef. Filtrat	14,4	4,2
im 10. Berkef. Filtrat	7,7	3

Aus dieser Tabelle geht weiter hervor, daß in meinen Versuchen die wachstumshemmende Wirkung des 9. und 10. Berkefeld-Filtrats stärker war als die des 13. und 14. E.K. Filtrats, mit Ausnahme des 13. Typhus E.K. Filtrats. Diese Feststellung ist deshalb beachtenswert, weil sie eine Beteiligung des Filters und damit des Filtrationsvorganges überhaupt möglich erscheinen läßt. Diese Annahme gewinnt an Wahrscheinlichkeit, wenn man die Abnahme der Nährsubstanzen in den E.K. und in den Berkefeld-Filtraten,

vergleicht, wie dies die folgende Zusammenstellung zeigt. Hierbei wurde die schon bei Untersuchung des 14. E.K. Filtrates festgestellte auffällig hohe Abnahme des Eiweißgehaltes wiederum beobachtet.

Tabelle 11

	PH	Eiweiß in %	Proz. Eiw. Abn.	Org. Subst	Proz. Abn. d. org. Subst
Typhus:					
15. E. K. Filtr.	8,6	0,6	61,2	14,8	28,3
11. Berkef. Filtr.	8,55	1,08	33,3	20,3	16,8
Staphyl.					
15. E. K. Filtr.	8,6	0,52	65,8	14,0	32,2
11. Berkefl. Filtr.	8,55	0,93	41,9	20,2	17,2

Die Vermutung, daß die bisher stärkere Alkaleszenz der Berkefeld-Filtrate die größere Hemmung verursachte, wird durch diese Tabelle widerlegt. Das Resultat zeigt weiter, daß die Abnahme an Eiweiß und organischen Substanzen in den E.K. Filtraten wesentlich höher ist als in den Berkefeld-Filtraten, wie auch aus einem Vergleich zwischen Tabelle 3 und 6 hervorgeht. Die Erklärung, daß allein Nährbodenerschöpfung

als Ursache der Hemmung in Frage kommt, erscheint also unzureichend, da sich dann die Hemmung in den E.K. Filtraten stärker ausgedrückt haben müßte, während das Ergebnis umgekehrt war. Einen weiteren Beleg für den Einfluß der Filtration auf die Auslösung der Entwicklungshemmung stellt die Beobachtung dar, daß das Ergebnis der Keimzählung schon des ersten Filtrates in den Untersuchungen der mit E K. Filtern und Berkefeldkerzen filtrierten Kulturen eine Verminderung um fast die Hälfte brachte, ohne daß bis dahin überhaupt weder eine Abnahme an Eiweiß und organischen Substanzen noch eine Aenderung der Wasserstoffionenkonzentration festzustellen war. Bei weiterer Filtration ist dagegen mit steigender Keimverminderung auch eine stetige Abnahme dieser Stoffe verbunden. Es scheint demnach nicht ausgeschlossen, daß dieser Verarmung des Nährbodens, die allein als Ursache der Hemmung nicht in Frage kommen kann, eine synergische Bedeutung zukommt, daß sie den hemmenden Einfluß der Filtration verstärkt. Damit wird auch das verschiedene Verhalten der einzelnen Bakterienarten erklärt, d. h. die verschieden starke Entwicklungsfähigkeit in den Filtraten hängt ab vom Nahrungsbedürfnis und dem Assimilationsvermögen der einzelnen Bakterienarten. Einen Einfluß der PH habe ich in meinen Untersuchungen nicht nachweisen können.

ZUSAMMENFASSUNG.

Die Prüfung der Bakterienfiltrate auf spezifische wachstumshemmende Wirkung hin, die die hauptsächlichste Aufgabe meiner Arbeit war, brachte ein

Resultat, das nicht für eine spezifische Hemmung spricht. Infolgedessen fehlt nach den anfänglich dargelegten Ueberlegungen für die Annahme der Existenz eines Antivirus im Sinne Besredka's jede Wahrscheinlichkeit. Die zur Untersuchung über die Natur der Wachstumshemmung angestellten Prüfungen der Filtrate auf Veränderung der PH und auf Gehalt an Nährstoffen, d. h. an Eiweiß und organischen Substanzen, lassen diese, falls sie sich nicht in allzu weiten Grenzen bewegen, als Faktoren untergeordneter Art erkennen. Die Hauptwirkung scheint vielmehr der von Aldershoff zuerst beobachteten Filterwirkung zuzukommen. Die Frage ob diese Filterwirkung wie Aldershoff annimmt in einer kolloid-chemischen Veränderung der Eiweißkörper besteht, die auf diese Weise für die Bakterien unangreifbar werden und sogar entwicklungshemmend wirken sollen, wird den Gegenstand besonderer Untersuchungen bilden müssen.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Herrn Privatdozenten Dr. Blumenberg für die freundliche Ueberlassung des Themas sowie für seine gütige Unterstützung bei Ausführung meiner Untersuchungen meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

LITERATURVERZEICHNIS.

Aldershoff. Untersuchungen in vitro über die Art des Besredka'schen Antivirus, 1929, Ztbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. Bd. 112. S. 273.

Alexander. Wien. Kl. W. 1927. Nr. 18. S. 601. (Bericht aus d. offiz. Protokoll der Gesellschaft für Aerzte in Wien.)

Artz. Zur Frage der Antivirusbehandlung der Hauttuberkulose. Ref. Zentrbl. f. Bakt. Ref. 1929 Bd. 93 S. 322.

Ballet. Zitiert nach Besredka »Die lokale Immunisierung.«

Barg. Studien über die biolog. Eigenschaften der Filtrate nach Besredka. Ztbl. f. Bakt. Abt. I. Orig. 1927. Bd. 102 S. 398 u. dto. Abt. I Orig. 1928 Bd. 108 S. 341.

Bass. Zitiert nach Besredka »Die lokale Immunisierung.«

Berczeller u. Urbain. De l'immunisation locale du lapin contre la méningite cérébro-spinale á staphylocoques au moyen de l'antivirus spécifique. Ref. Ztbl. f. Bakt. Ref. 1929 Bd. 92 S. 306

Besredka. Die lokale Immunisierung. Uebers. von Blumenthal. Verlag I. A. Barth, Leipzig 1926

Brocq-Rousseau, Urbain und Barotte. Vaccination lokale contre le stréptocoque gourmeux. Ref. Ztbl. f. Bakt. Ref. Bd. 82.

Brouet. Zitiert nach Besredka »Die lokale Immunisierung.«

Brumlik. Ueber die Wirksamkeit des Antivirus im Tierkörper. Wien. Kl. W. 1927. S. 1353.

Canelli. L'immunizzazione lokale di Besredka nella cura delle piodermiti in pediatri, Ref. Ztbl. f. Bakt. Ref. 1927 Bd. 86. S. 299.

Carrère. Etude experimentale de l'immunication locale oculaire Ann. de l'Inst. Pasteur I. 39. 1925 p. 67.

Carsky. Ueber Besredkas Antivirus. Ref. Ztbl. f. Bakt. 1930 Bd. 96. S. 444.

Dold und Müller. Studien über das sog. Antivirus nach Besredka bei experiment. Streptococceninfektionen Ztschr. f. Imm. Forsch. 1928 Bd. 56 S. 347

Ebert u. Saschina. Experimentalstudien zur Frage über die Wirkung von Staphyl. bouillonfiltraten nach Besredka. Ztbl. f. Bakt. Orig. 1926 Bd 99 S. 259.

Elkes. Die keimfreien Bakterienfiltrate nach Besredka und ihre therapeutische Anwendung bei Augenerkrankungen Ref. Ztbl. f. Bakt. Ref. 1929 Bd. 94

Epstein. Beitrag zum Antivirusproblem. Wien. Klin. W. 1927 S. 773 und S. 80

Feierabend. Das Antivirus. Ref. Ztbl. f. Bakt. 1929 Bd. 93 S. 243

Gasteiger Ueber Versuche mit dem Antivirus nach Besredka Ref. Ztbl. f. Bakt. Ref. Bd. 90 S. 347.

Gerlach und Kralicek. Ueber die Anwendung von Kulturfiltraten in der Veterinärmidizin. Ref. Ztbl. f. Bakt. I. Ref. Bd. 86 S. 331 1927

Godkevitch. Sur les modifications du sang des malades atteints d'erysipèle traitès par l'antivirus Besredka. Ref. Ztbl. f. Bakt. Ref. 1929 Bd. 74 S. 258

Gourvitch. De l'emploi de l'antivirus Besredka dans le traitement de la pleuropneumonie contagieux du cheval Ref. Ztbl. f. Bakt. Ref. Bd. 93 S. 495

Grumbach. Experiment. Studien zur Besredka'schen Lehre vom Antivirus und lokale Immunität. Ztschr. f. Imm. 1928 Bd. 87 S. 357

Hartmann Aitoff und Fabre. Antivirustherapie des cancers sphacélés du col utérin Ref. Ztbl. f. Bakt. Bd. 94 1929

Heindl. Wien. Klin. W. 1927 Nr. 18 (Aus d. Prot. d. Ges. d. Aerzte in Wien)

Herrmann und Schriro. Ist das sog. Antivirus von Besredka spezifisch und atoxisch? Ztschr. f. Imm. 1929 Bd. 60 S. 450

Jaubert. L'immunité locale et ses applictions Ref. Ztbl. f. Bakt. 1926 Ref. Bd. 81 S. 146

Karetnikova und Podwyssotzkaia. De l'antivirus tuberculeux Ref. Ztbl. f. Bakt. Ref. Bd. 94 S. 128 1928

Kerpel. Die Anwendungsgebiete und Applikationsmethoden des Antivirus Besredka in der Stomatologie. Zahnärzt. Rundschau 1927 S. 366

Kittinger. Die Behandlung der eitrigen Peritonitis mit keimfreien Coli- und Mischkulturfiltraten. Wien. Kl. W. 1927 S. 997.

Kollath und Herfarth. Versuche über das Wesen der perkut Immunis. gegen Staph. infekt. beim Kaninchen Ztbl. f. Bakt. Orig. I. 1928 Bd. 106 S. 120

Kosmodemjanski und Panina, Zur lokalen Immunisierung bei Staph. infektion. Ref. Ztbl. f. Bakt. Ref. Bd. 82, 1926

Lange, Exper. Erfahrungen mit dem sog. Antivirus von Besredka D. med. W. 1927 S. 714

Laval und Urbain, Contribulation à l'étude des antivirus in vitro. Ref. Ztbl. f. Bakt. Ref. 1928

Lehndorff und Brumlik, Studien über das Antivirus. Wien. Klin. W. 1927 S. 483

Lapanto, Ricerche sperimentale su i cosidetti »Antivirus« Ref. Ztbl. f. Bakt. Ref. 1929 Bd. 62 S. 304

Lévy-Solal und Lemard, Traitement précoce de l'infection puerqerale au moyen de pansements spécifiques Ref. Ztbl. f. Bakt Ref. Bd. 81 S. 401

Lotheissen, Wien. Kl. W. 1927 S. 80 (Aus d. Prot. d. Ges. d. Aerzte in Wien).

Louros und Gaessler, Exper. Untersuch. über die Existenz eines Strept. Antivirus nach Besredka. Ztbl. f. Bakt. Orig. 1927 Bd. 104 S. 356.

Lukasjuk, Ueber das Wesen des Strept. Antivirus Ztbl. f. Bakt. Ref Bd. 96 1930.

Lutz, Die Brauchbarkeit der Antivirusbouillon nach Besredka. ref. Ztbl. f. Bakt. Ref Bd. 93 1929 S. 393

Luxembourg, Essai de traitement abortif de la fièvre typhoide au moyen de l'antivirus de Besredka ref. Ztbl. f. Bakt Ref. Bd. 93 S. 398.

Mallory und Marble, zitiert nach Miller; Ztschr. f. Hygiene 1927 Bd. 107 S. 253.

Matereiewski, Ueber die Natur des Antivirus, Ztbl. f. Bakt. Orig. Bd. 112 S. 464.

Metzler Ueber Klin. Erfahrungen mit d. Antivirus nach Besredka ref. Ztbl. f. Bakt. Ref. Bd. 89 1928 S. 310

Miller, Untersuch. über die sog. lokale Immunität bei experim. Staph. Infektion der Haut Ztschr f. Hygiene 1927 Bd. 107 S. 253

Moritsch und Oppolzer. Ueber die Behandlung eiter. Infektionen mit Antivirus. Wien. Klin. W. 1927 S. 585.

Muley, Zahnärzt. Rundschau 1930 S. 334.

Ninni und Molinari, L'aspecifita del metodo vaccinale e curativo coi filtrati batterici. ref. Ztschr. f. Bakt. 1929 Bd. 93 S. 248.

Pick, Wien, Klin. W. 1927 S. 602.

Redalieu, L'antivirus Besredka dans le traitement des maladies de la cavité buccale ref. Ztbl. f. Bakt. 1928 Bd. 91 S. 303

Rieux, zitiert nach Besredka »Die lokale Immunisierung«

Sadowsky, Nouvelles observations sur l'emploi de l'antivirus strept. dans l'anasarque du cheval. ref. Ztbl. f. Bakt. Ref. Bd. 89 S. 307.

Schlein, Die Verwendung von Antivirus nach Besredka in der Zahnheilkunde. Wien. Klin. W. 1927 S. 420

Schweinburg, Versuche zur Erklärung d. Antiviruswirkung Ztschr. f. Imm. Bd. 58 S. 53.

Soupault, Zitiert nach Besredka »Die lokale Immunisierung«

Spassky, Zur Frage über die spez. Wirkung d. Antivirus nach Besredka ref. Ztbl. f. Bakt. Bd. 91 S. 303

Stiassny, Wien. Kl. W. 1927 J. 601 (Aus. d. off. Prot. d. Ges. d. Aerzte in Wien)

Toenissen, Münchener Mediz. Wochenschr. 1929 Nr. 17 S. 731 (Bericht a. d. Kongress d. Deutsch. Ges. für innere Medizin)

Wonsowsky, Emploi des antivirus Besredk en otologie ref. Ztbl. f. Bakt. 1929 Bd. 92 S. 387.

LEBENSLAUF.

Als Sohn des städtischen Musikers Heinrich Carstens wurde ich, Hans Carstens, am 9. Juni 1899 in Düsseldorf geboren. Dort besuchte ich das Reform-Real-Gymnasium an der Rethelstraße, das ich im September 1917 mit dem Zeugnis der Reife verließ, um ins Heer einzutreten. Nach Rückkehr aus französischer Gefangenschaft im Februar 1920 betätigte ich mich kaufmännisch in Düsseldorf und Hamburg bis zum Winter 1925 und begann im Frühjahr 1926 in Münster i.W. das Studium der Zahnheilkunde. Ich bestand dort im November 1927 die zahnärztliche Vorprüfung. Im Sommer 1928 setzte ich mein Studium in Rostock fort; vom Winter 1928 ab studierte ich in Bonn, wo ich im Dezember 1929 das zahnärztliche Staatsexamen bestand, um jetzt mit der Promotion mein Studium abzuschließen.